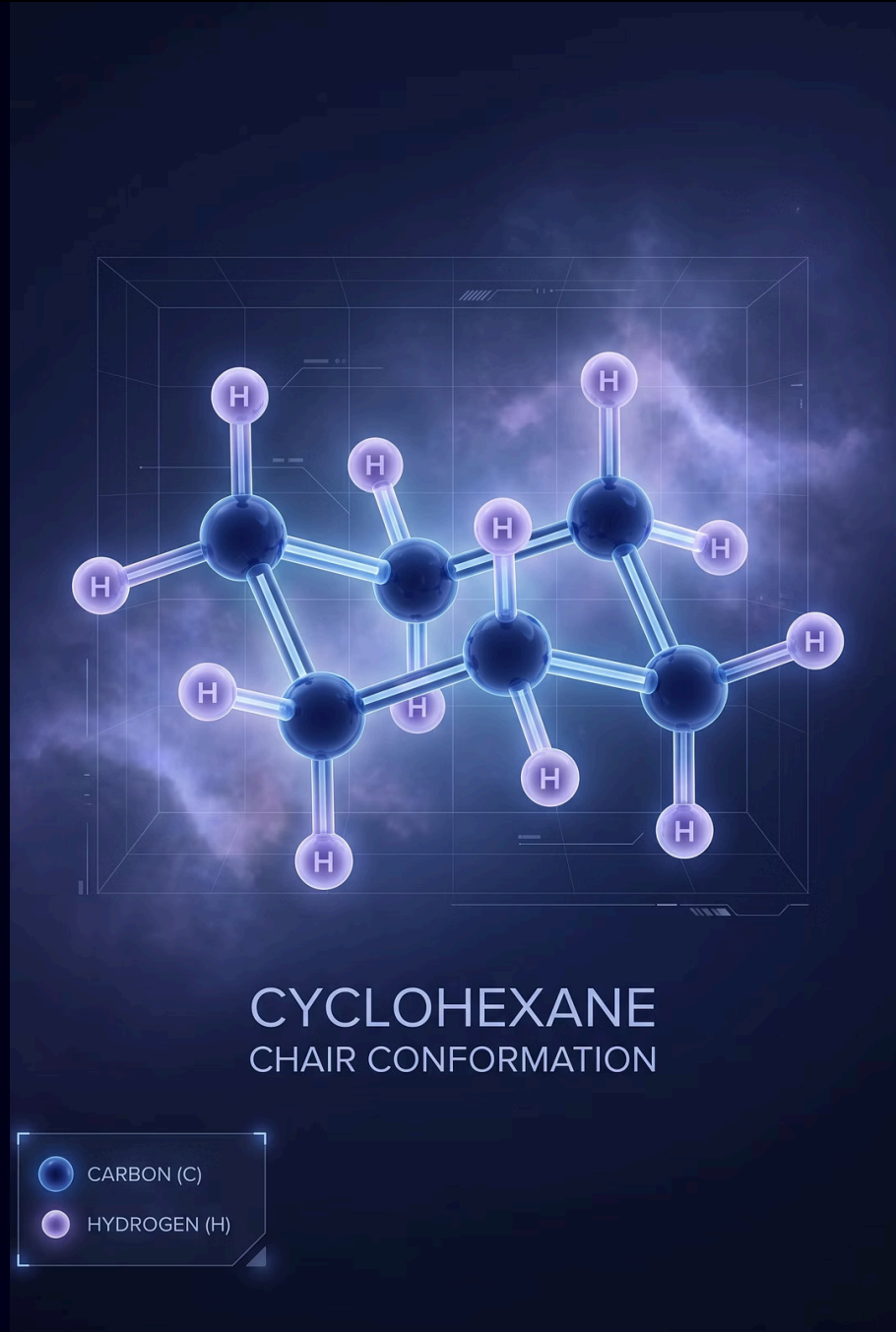
Sikloheksan Konformasyonları

Geometrik Zorunluluktan Biyolojik Hikmete

Ders Sunumu — *Teradigma*



Karbon Atomunun Mimarisi: Bir Vazife ve Donanım

Karbon atomu, sp^3 hibritleşmesiyle dört bağ oluşturacak ve bu bağları uzayda belirli bir geometriyle yönlendirecek şekilde donatılmıştır.

Geometrik Donanım

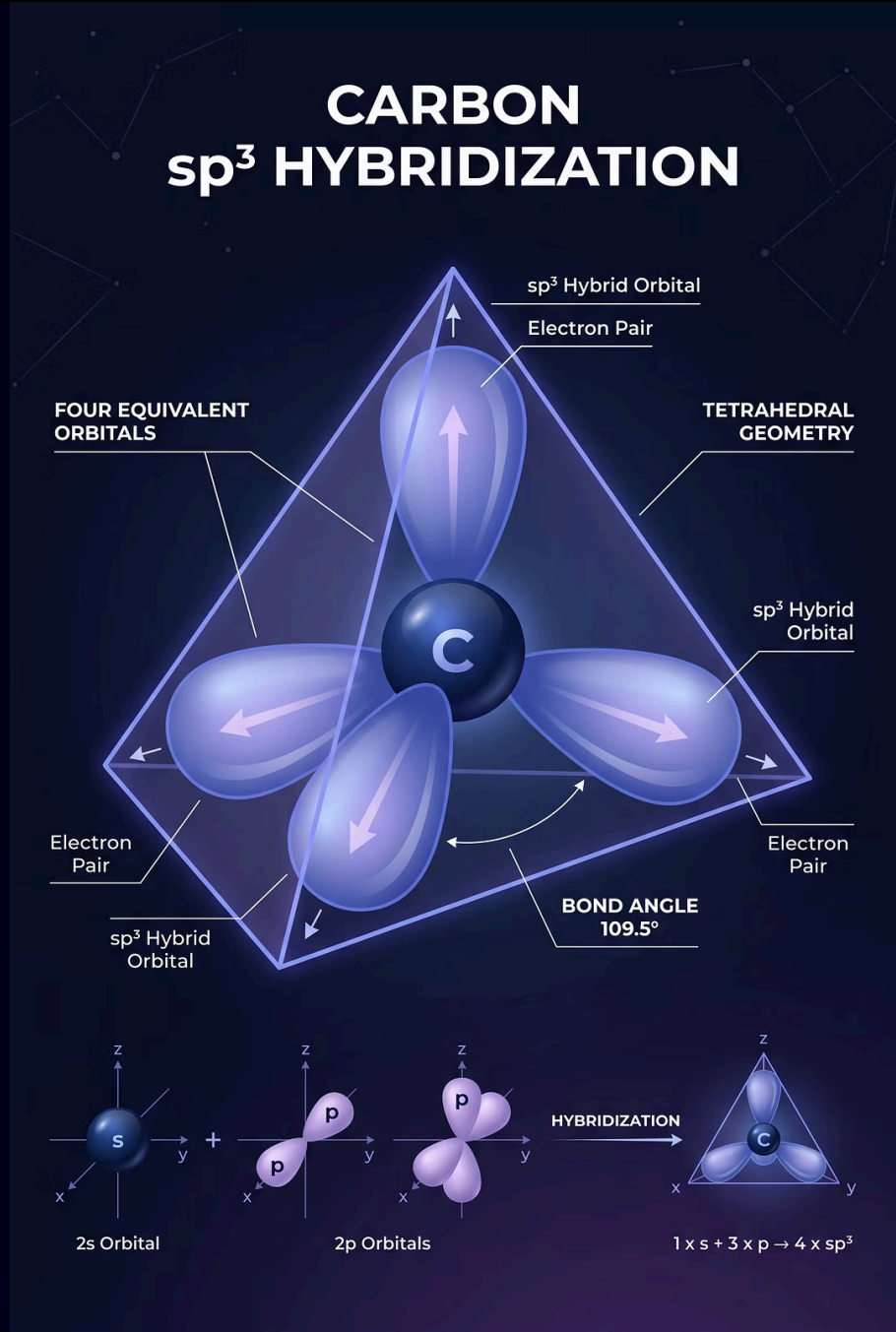
Bu donanım, karbona yüklenmiş bir vazifenin ifadesidir; atomun kendi zatından kaynaklanan bir beceri değildir.

Sikloheksan (C_6H_{12})

Altı karbon atomunun halka oluşturmasıyla meydana gelen Sikloheksan, bu geometrik özelliklerin en çarpıcı tezahürüdür.

Biyolojik İmza

DNA/RNA omurgası, steroidler, nörotransmitterler ve ilaç molekülleri bu altılı halkanın imzasını taşır.



Üç Gerginlik Türü: Moleküler Kararsızlığın Kaynakları

Sikloalkanların kararlılığını belirleyen üç temel gerginlik tanımlanmıştır; bunlar molekülün potansiyel enerjisini artıran faktörlerdir.

Açı Gerginliği (Baeyer Strain)

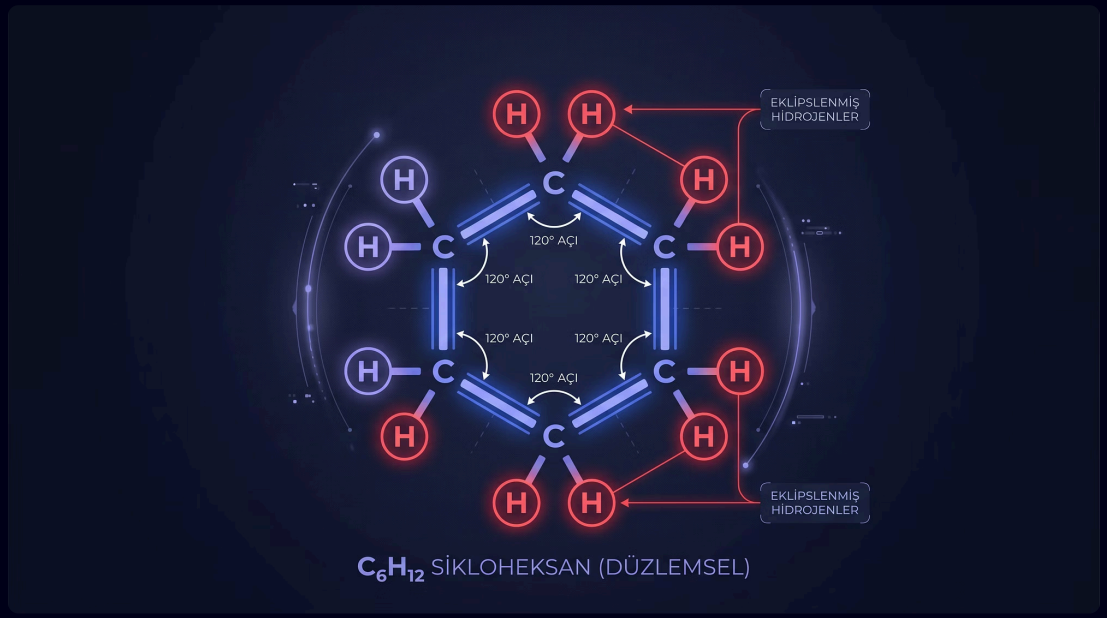
sp^3 karbonun ideal bağ açısı 109.5°'dir; bu açıdan sapma orbital örtüşmesini zayıflatır ve enerjiyi yükseltir.

Burulma Gerginliği (Pitzer Strain)

Bitişik karbonlardaki bağların çakışık (eclipsed) konumda olması, elektron bulutlarının karşılıklı itişine yol açar.

Sterik Gerginlik (Van der Waals Strain)

Doğrudan bağlı olmayan atomların van der Waals yarıçaplarından fazla yaklaşması itme kuvveti doğurur.



Düzlemsel Sikloheksan: Neden Mümkün Değil?

Düzgün bir altıgenin iç açısı 120°'dir; bu değer karbonun tasarımındaki 109.5°'lik idealden ciddi biçimde sapar.

- Düzlemsel sikloheksanda tüm C-H bağları tam çakışık konumda olacağından burulma gerginliği maksimuma ulaşır
- 120° ile 109.5° arasındaki 10.5°'lik sapma açı gerginliğini belirgin biçimde artırır
- Molekül bu gerginlikleri minimize etmek üzere bükülerek (puckering) konformasyon alacak şekilde tasarlanmıştır

⚠ 120° → 109.5°: 10.5°'lik sapma hem açı hem burulma gerginliğini aynı anda tetikler.

Sandalye Konformasyonu: Termodinamik Sükûnet

Sikloheksanın en düşük enerjili ve en kararlı hali Sandalye (Chair) konformasyonudur; bu form termodinamik referans noktası **(0 kJ/mol)** olarak kabul edilir.

Bağ Açısı: ~111.4°

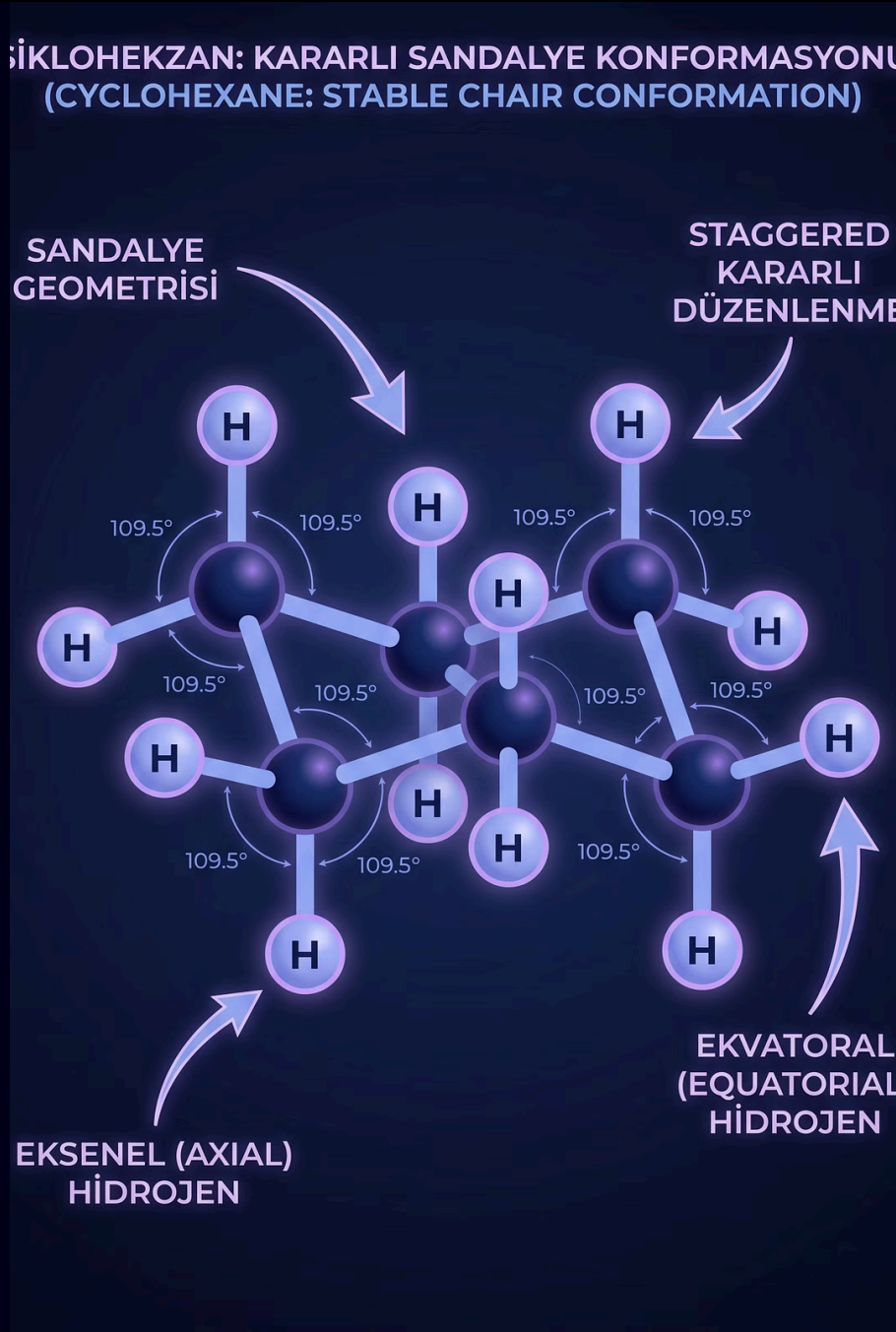
İdeal tetrahedral açı olan 109.5°'ye son derece yakındır; açı gerginliği minimaldır.

Şaşırtmalı Konumlanma

Halkadaki tüm bitişik C-H bağları mükemmel biçimde şaşırtmalı (staggered) konumdadır; burulma gerginliği neredeyse sıfırdır.

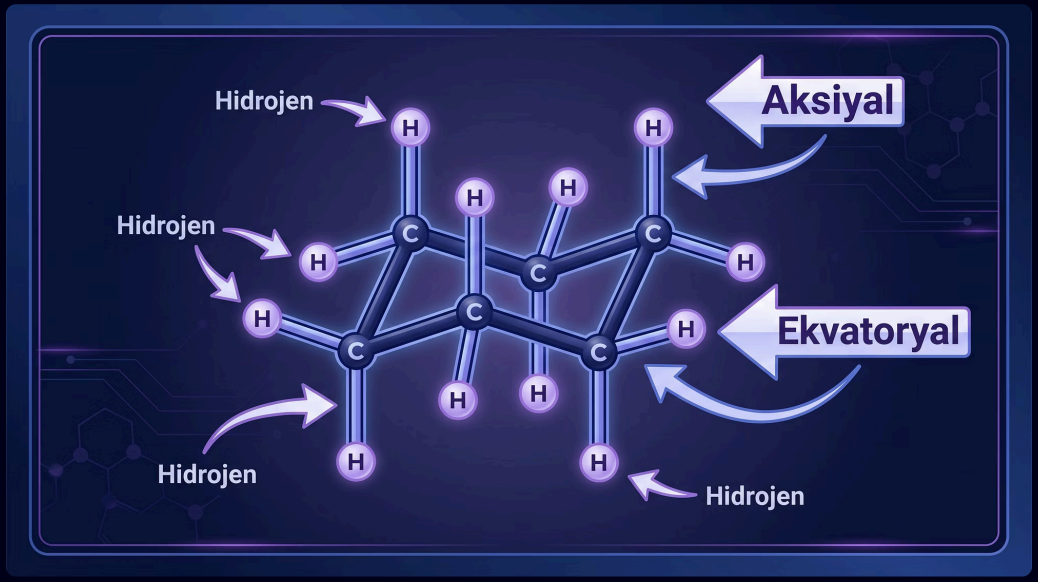
Referans Enerji: 0 kJ/mol

Tüm konformasyonel enerji karşılaştırmaları bu forma göre yapılır.



Aksiyal ve Ekvatoryal Konumlar: Geometrik Ayrımın Önemi

Sandalye konformasyonunda hidrojen atomları uzayda iki farklı yönelim grubuna ayrılır.



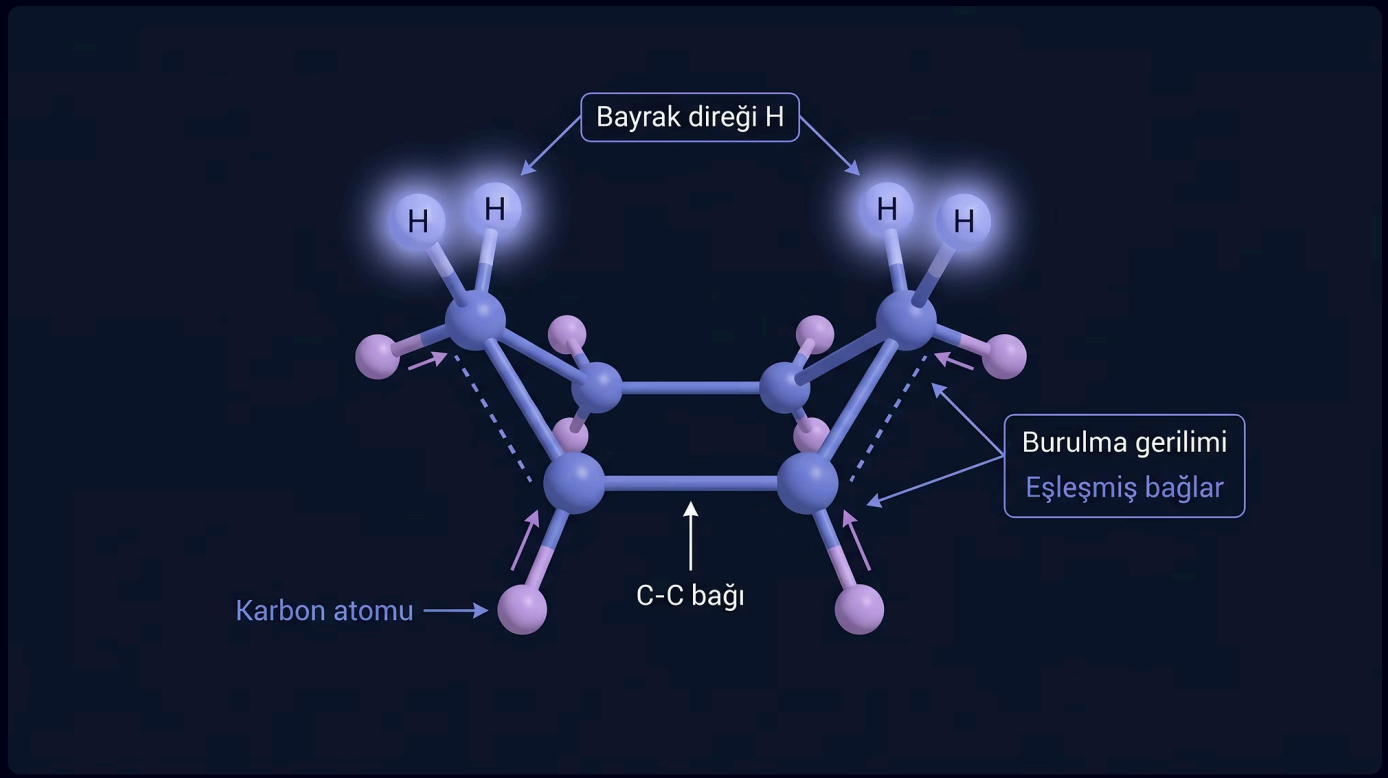
Aksiyal (Axial) Konumlar

Halka düzlemine dik, üçü yukarı ve üçü aşağı bakan 6 bağ. Büyük substituentler burada 1,3-diaksiyal etkileşime maruz kalır.

Ekvatoryal (Equatorial) Konumlar

Halka düzlemine paralel, dışa doğru uzanan 6 bağ. Büyük gruplar için sterik açıdan tercih edilen konumdur.

Bu geometrik ayrım, substituentlerin sterik etkileşimlerinin yönetilmesi ve biyolojik tanıma süreçleri açısından kritik bir tasarım parametresidir.



Bot Konformasyonu: Neden Kararsız?

Bot (Boat) formunda iki bağımsız gerginlik kaynağı aynı anda devreye girer.

Bayrak Direği Etkileşimi

Halkanın 1. ve 4. karbonlarındaki iç hidrojenler birbirine yaklaşık **1.83 Å**'a kadar yaklaşır; bu durum sterik itmeyi doğurur.

Maksimum Burulma Gerginliği

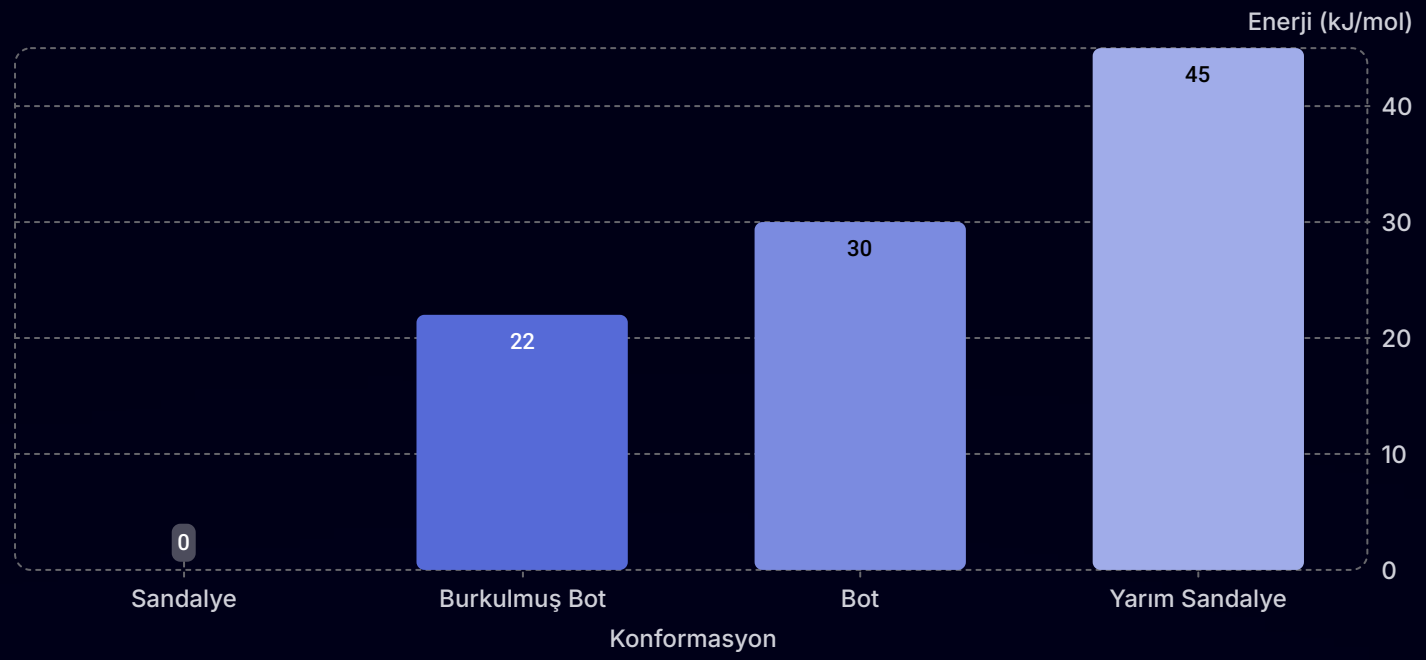
Botun tabanındaki hidrojenler tam çakışık konumdadır; burulma gerginliği maksimum düzeydedir.

Enerji Farkı

Bu iki faktör birlikte bot formunu sandalye formundan yaklaşık **28–32 kJ/mol** daha kararsız kılar.

Konformasyonel Enerji Profili

Sikloheksan termal enerjiyle sürekli hareket halindedir; bu geçişlerde belirli enerji basamakları aşılır.



01

Sandalye: 0 kJ/mol

Global minimum — tüm bağlar şaşırtmalı, termodinamik referans noktası.

02

Burkulmuş Bot: ~21–23 kJ/mol

Lokal minimum — bot formunun sterik itmeyi azaltmak üzere esnemesiyle oluşur.

03

Bot: ~28–32 kJ/mol

Geçiş hali — bayrak direği etkileşimi ve çakışık bağlar.

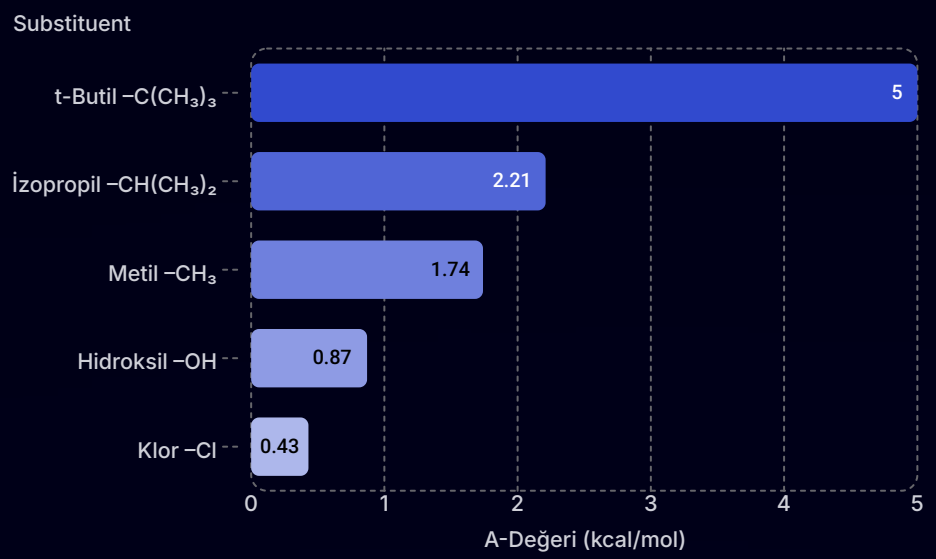
04

Yarım Sandalye: ~45 kJ/mol

Maksimum açı ve burulma gerginliği — beş karbon yaklaşık aynı düzlemde.

A-Değerleri: Substituentlerin Ekvatoryal Tercihi

Substitüye sikloheksanlarda grupların ekvatoryal konumu tercih etme eğilimi A-değeriyle ölçülür.



Metil ($-CH_3$): 1.74 kcal/mol

1,3-diaksiyal etkileşim nedeniyle ekvatoryal tercih edilir.

İzopropil ($-CH(CH_3)_2$): 2.21 kcal/mol

Dallanma arttıkça sterik engel ve A-değeri artar.

t-Butil ($-C(CH_3)_3$): >5.0 kcal/mol

Halkayı sandalye formunda kilitler; aksiyal olması neredeyse imkânsızdır.

Hidroksil ($-OH$): 0.87 kcal/mol

Küçük gruptur ancak hidrojen bağları tercihi etkileyebilir.

Klor ($-Cl$): 0.43 kcal/mol

Atom yarıçapı büyük olsa da uzun C-Cl bağı itmeyi azaltır.

109.5°: Geometrik Bir Sabit ve Ontolojik Soru

Üç boyutlu uzayda dört noktanın birbirine en uzak konumda olabileceği yegâne geometrik çözüm tetrahedral geometridir ve bu geometri 109.5°'lik bağ açısını zorunlu kılar.

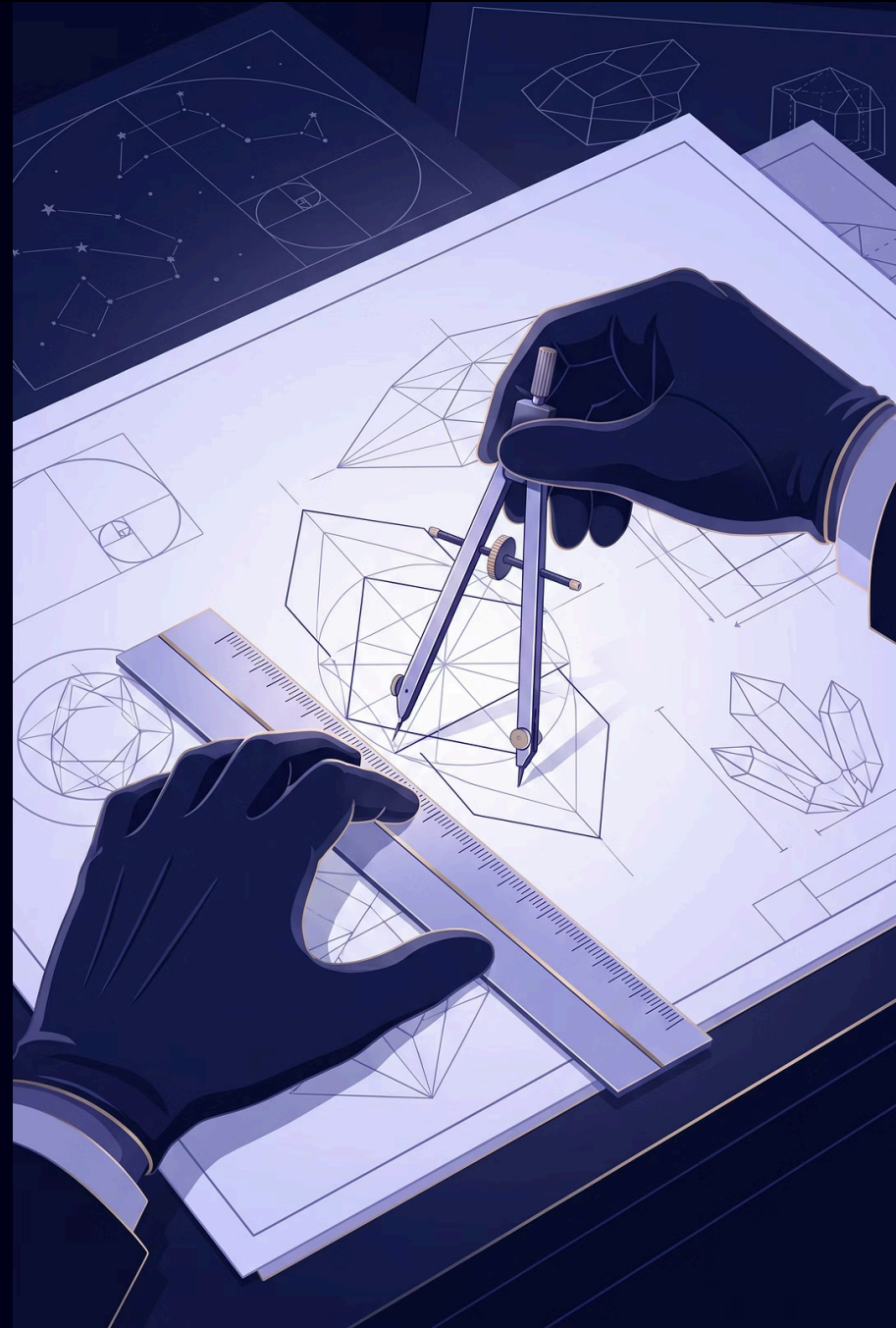
Geometrik Manevra

Sikloheksan bu açıya uymak üzere sandalye formuna bükülerek bağ açılarını 111.4°'ye getirir; düzlemsel kalsaydı 120°'lik bir zorlamayla karşılaşırdı.

Biyolojik Temel

Bu geometrik manevrası sayesinde molekül hem kararlılığını sürdürür hem de DNA/RNA omurgası ve protein katlanmaları gibi yapıların üzerine inşa edilebileceği gerginliksiz bir iskelet sunar.

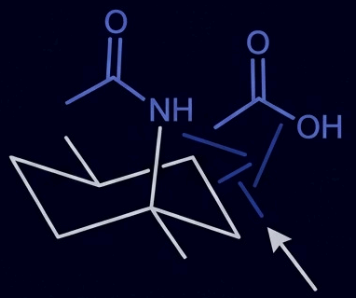
> Kör, şuursuz ve cansız atomların bu 109.5°'lik açıyı "bilip" tercih etmesi mümkün değildir. Bu nizam, atomların içinden değil; atomlara bu yasaları yükleyen bir İlim ve Kudret'ten kaynaklanmaktadır.



Aktivasyon Entropisi: Reaktiviteyi Belirleyen Görünmez El

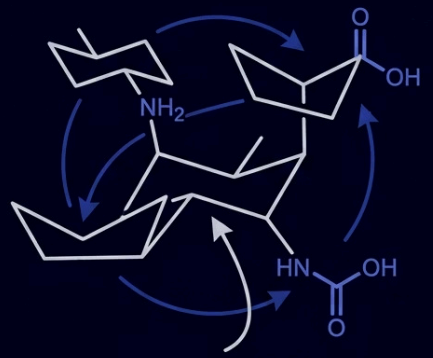
Kang ve arkadaşlarının (2021, JACS Au) çalışması, 1,2-sikloheksankarboksilik asit amidin cis ve trans izomerlerinin hidroliz hızlarındaki farkı incelemiştir.

CİS İZOMERİ



Klasik sandalye konformasyonunu korur; reaktif gruplar birbirine yakinine yakındır, hızlı hidroliz sağlar.

TRANS İZOMERİ



Sandalye ve bükülmüş sandalye arasında dinamik geçişler; reaktif geometri istatistiksel olarak nadirdir, yavaştır.

TEMEL FARK: $\Delta\Delta S^{\ddagger} \approx 16$ cal·mol^{-1}·K^{-1} entropi kaybı, sterik engel değil.

Cis İzomeri

Klasik sandalye konformasyonunu korur; reaktif grupların birbirine yakın konumlanması (prepositioning) sağlanır.

Trans İzomeri

Sandalye ile burkulmuş bot arasında sürekli dinamik geçiş sergiler; bu hareket serbestisi reaksiyona hazır geometriye ulaşmayı istatistiksel olarak zorlaştırır.

Entropi Kaybı

Trans izomerinin düşük reaktivitesinin temel nedeni sterik engel değil, büyük entropi kaybıdır: **$\Delta\Delta S^{\ddagger} \approx 16$ cal·mol^{-1}·K^{-1}**

Polihalojenli Sistemlerde London Kuvvetleri ve A-Değerinin Sınırları

Limpanuparb ve ekibinin (2022) yüksek seviyeli kuantum kimyasal hesaplamaları (DFT ve MP2/aug-cc-pVTZ), polihalojenli sikloheksanlarda A-değerlerinin toplanabilirlik varsayımının geçersiz kaldığını göstermiştir.

London Dispersiyon Kuvvetleri

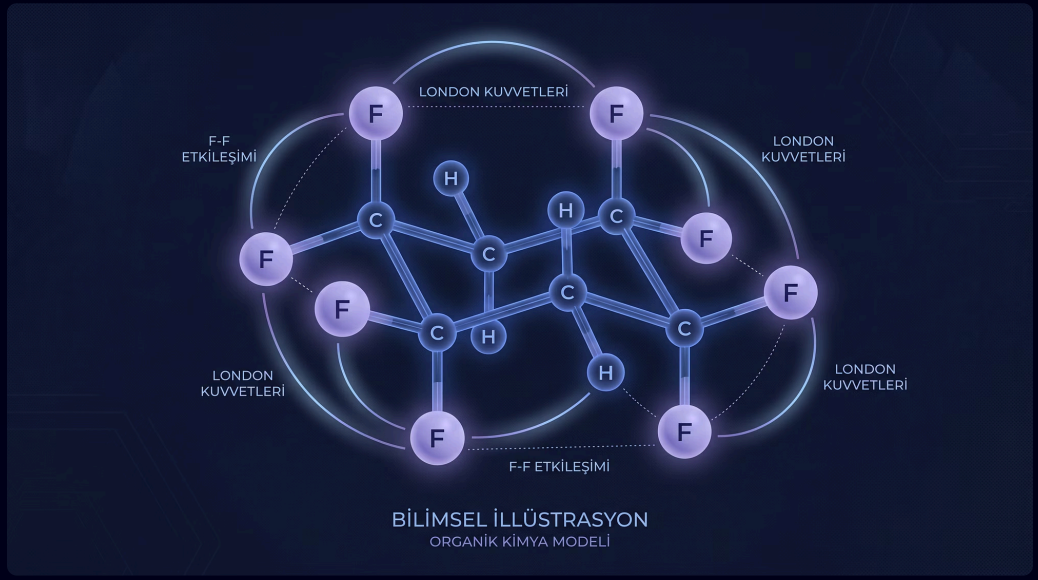
Halojen atomları arasındaki sterik itme, London Dispersiyon Kuvvetleri (çekici van der Waals etkileşimleri) tarafından dengelenir ve bazı durumlarda baskılanır.

1,1,4-Triflorosikloheksan

Beklentinin aksine aksiyal konformasyon ekvatoryal olandan yaklaşık **1.06 kcal/mol** daha kararlı bulunmuştur.

Klasik Olmayan Hidrojen Bağları (NCHB)

C-F bağları ile aksiyal hidrojenler arasındaki NCHB ve elektrostatik çekimlerle açıklanmaktadır.



Hiperkonjugasyon ve Perlin Etkisi: Orbital Etkileşimlerinin Derinliği

Sikloheksan halkasındaki aksiyal ve ekvatoryal C-H bağları eşit uzunlukta ve eşit enerjide değildir; bu fark σ→σ* orbital etkileşimlerinden (hiperkonjugasyon) kaynaklanır.

Ekvatoryal C-H Bağları

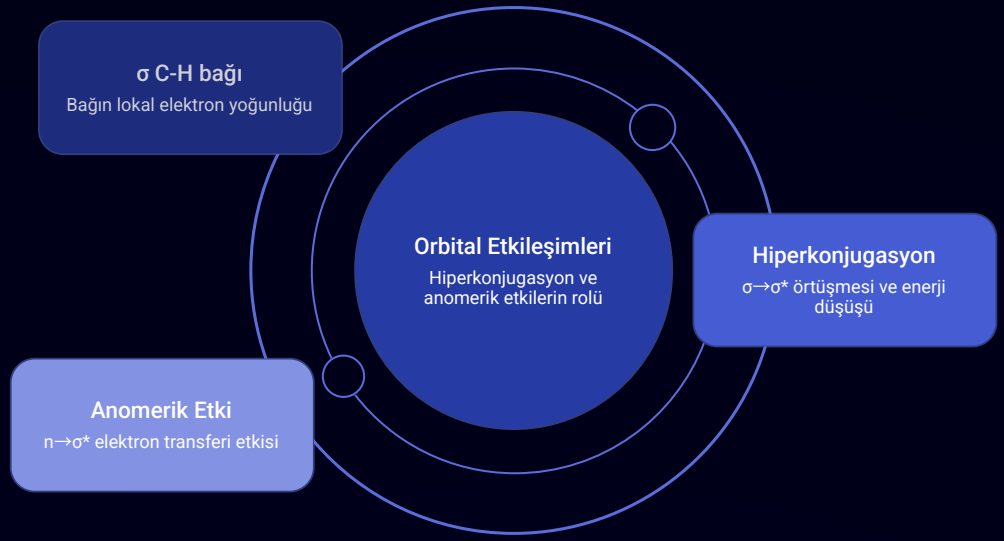
Halkanın C-C bağlarıyla daha uygun orbital örtüşmesi sağlar; bu bağlar genellikle daha kısadır ve daha büyük NMR eşleşme sabiti (¹J_CH) gösterir.

Anomerik Etki

Halkaya heteroatom (O, S) girdiğinde lone pair elektronları komşu aksiyal C-H bağının karşı-bağ orbitaline (n→σ*C-H) transfer ederek bu bağı zayıflatır ve uzatır.

Ters Perlin Etkisi

Heteroatom varlığında aksiyal C-H bağının zayıflaması ve uzaması; DNA/RNA şeker omurgasının kararlılığında ve enzimlerin substrat tanımasında hayati rol oynar.



Bu etkileşimler DNA/RNA şeker omurgasının kararlılığında ve enzimlerin substrat tanımasında hayati rol oynar.

Moleküler Makinelerde Sikloheksan: Dişliler ve Anahtarlar

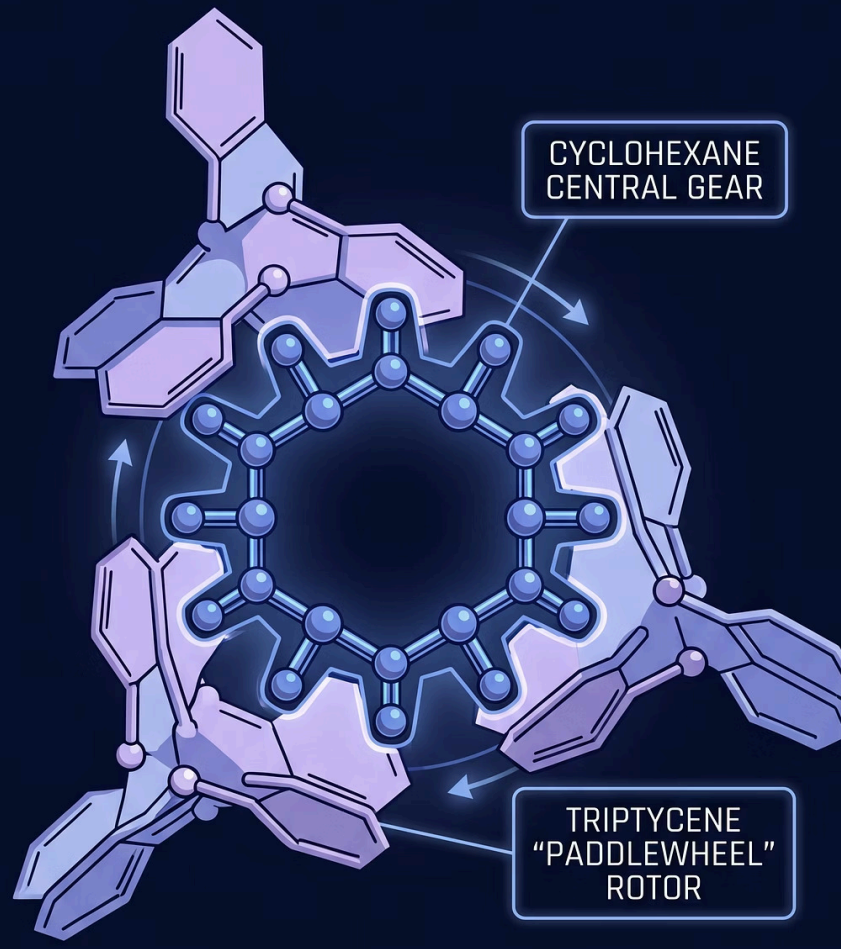
Sikloheksanın konformasyonel esnekliği nanoteknoloji alanında motor mekanizması olarak kullanılmaktadır.

Moleküler Dişliler

Sikloheksan halkasına bağlı triptisen grupları, sandalye-bot geçişi sırasında birbirini mekanik dişli gibi döndüren sistemler oluşturur; sikloheksan burada hareketin iletildiği merkezi bir **şanzıman** görevini üstlenir.

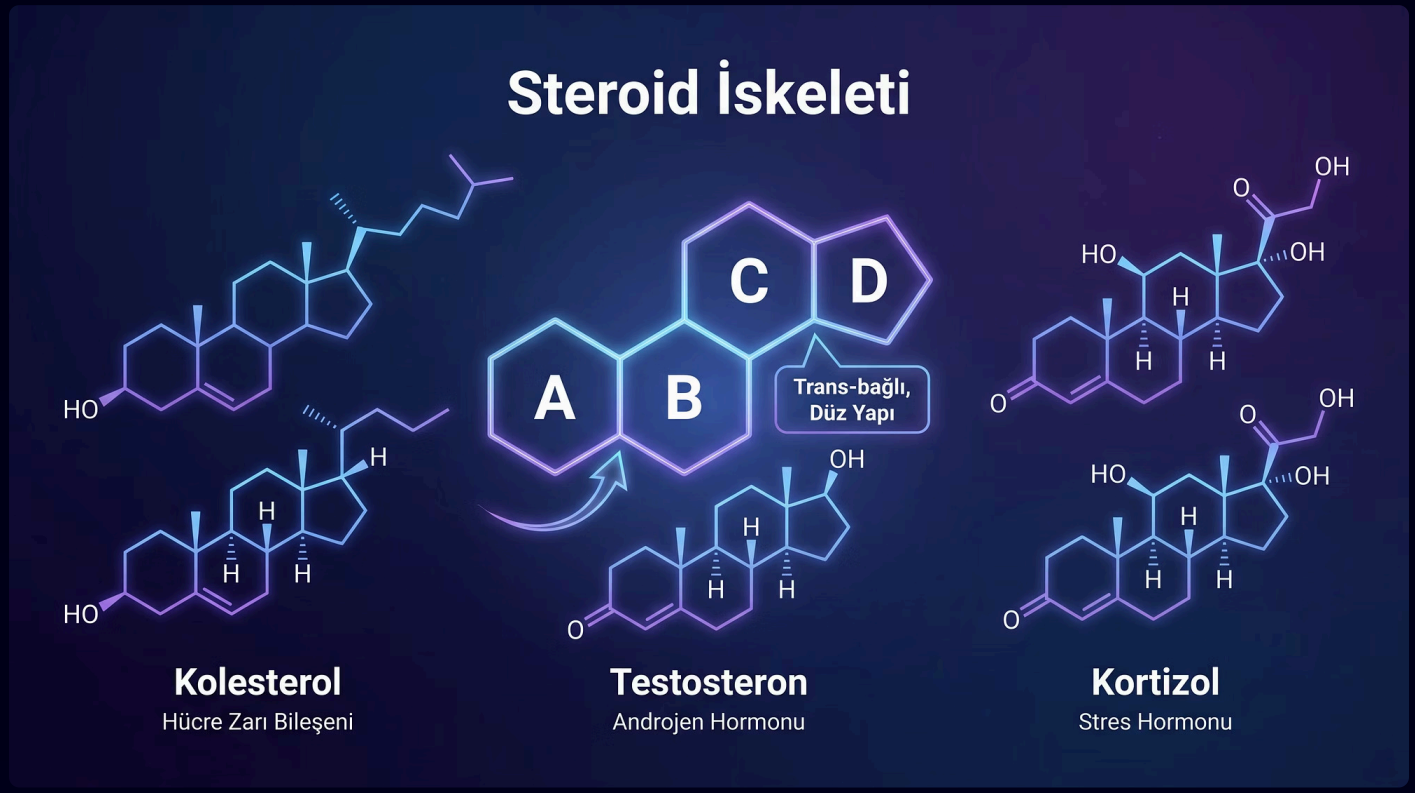
Moleküler Anahtarlar

Işık veya pH değişimiyle tetiklenen sandalye-sandalye dönüşümünü (ring flip) kullanan aç/kapa sistemleri tasarlanmıştır; bu sistemler ilaç salınımını kontrol eden akıllı malzemelerin temelini oluşturmaktadır.



NANOTECHNOLOGY
MOLECULAR MOTOR MECHANISM

Steroidler: Trans-Füzyonun Sağladığı Rijidite



Hormonların (östrojen, testosteron, kortizol) ve kolesterolün yapısı dört halkalı steroid çekirdeğine dayanır; A, B, C halkaları altılı, D halkası beşlidir.

> Steroidlerin "kilitlenmiş" sandalye konformasyonları, biyolojik mesajlaşmanın güvenilirliğini mühürleyen bir tasarım unsurudur.

Trans-Füzyon ve Rijidite

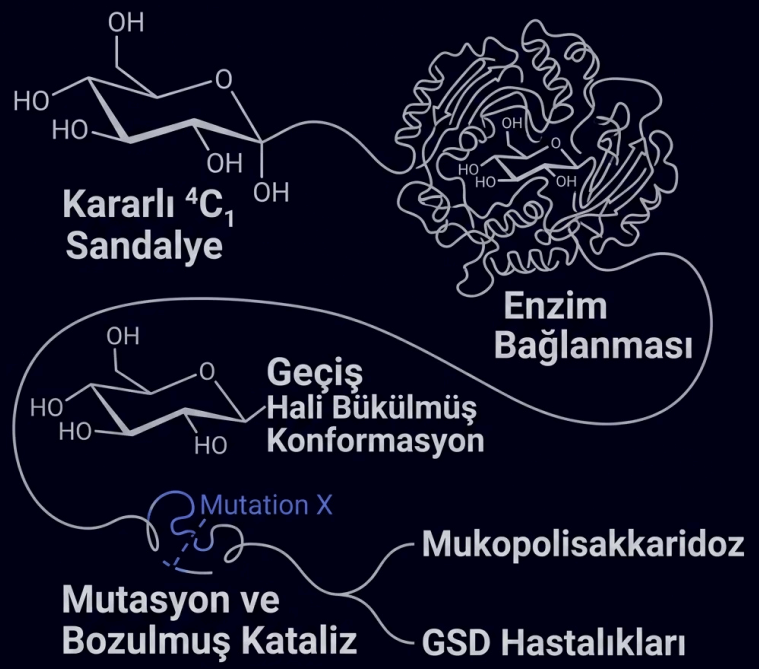
Bu halkaların trans pozisyonunda kenetlenmesi, birleşme yerindeki hidrojenlerin zıt yönlü olması anlamına gelir ve molekülü son derece rijit, düz ve kararlı kılar.

Reseptör Tanıması

Eğer halkalar esnek olsaydı, hormon molekülleri sürekli şekil değiştirerek hücre yüzeyindeki reseptörlerine anahtar-kilit uyumuyla bağlanamazdı.

Karbonhidratlar ve Enzimatik Kataliz: Şekil Değiştirerek İş Yapmak

Glikoz gibi piranozlar sikloheksana benzer biçimde sandalye konformasyonunu ($^4C_1$ formu) tercih eder; ancak glikozidaz enzimleri bu kararlı yapıyı zorla bükülmüş bir geçiş konformasyonuna getirerek katalizi gerçekleştirir.



01

Kararlı Sandalye Formu

Enzimler, şekerin en kararlı halini değil, geçiş halini (transition state) taklit eden yüksek enerjili bükülmüş konformasyonu tanıyacak şekilde tasarlanmıştır.

02

Konformasyonel Bükülme

Bu bükülmeyi sağlayacak amino asit diziliminin mutasyonla bozulması şekerin parçalanamamasına yol açar.

03

Hastalık Sonucu

Mukopolisakkaridozlar ve Glikojen Depo Hastalıkları (örn. GSD Tip I, Von Gierke) gibi ölümcül lizozomal depo hastalıkları ortaya çıkar.

İlaç Tasarımında Konformasyonel Kısıtlama: Ön-Organize Moleküller

Esnek bir ilaç molekülü hedef proteine bağlandığında "donmak" zorunda kalır; bu büyük bir entropi maliyeti (enerji cezası) doğurur.

1

Ön-Organizasyon Stratejisi

Sikloheksan halkaları, spiro-sistemler veya köprülü halkalar kullanılarak ilaç molekülleri ön-organize (pre-organized) ve rijit bir konformasyonda tasarlanır.

2

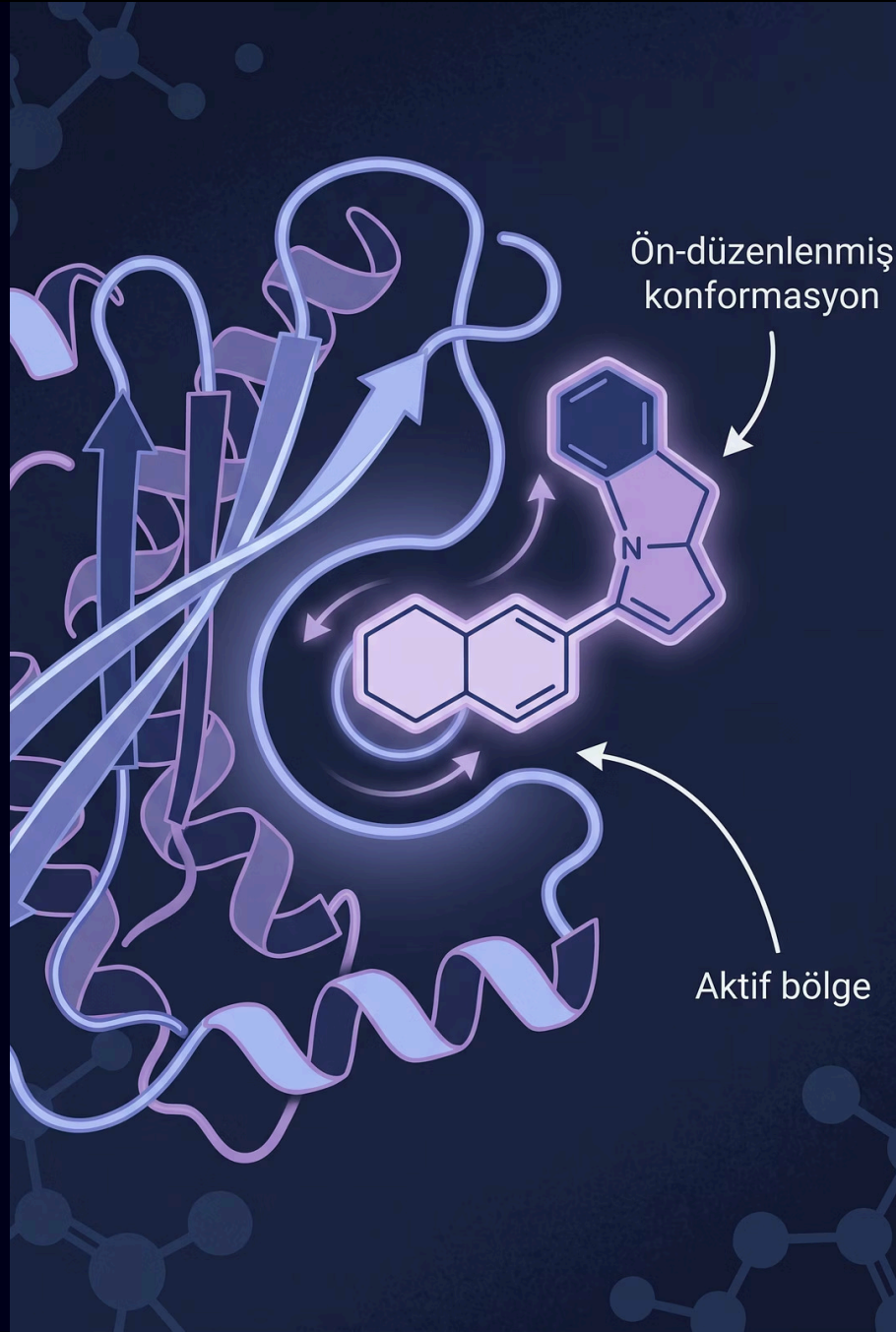
c-Met İnhibitörleri (2023)

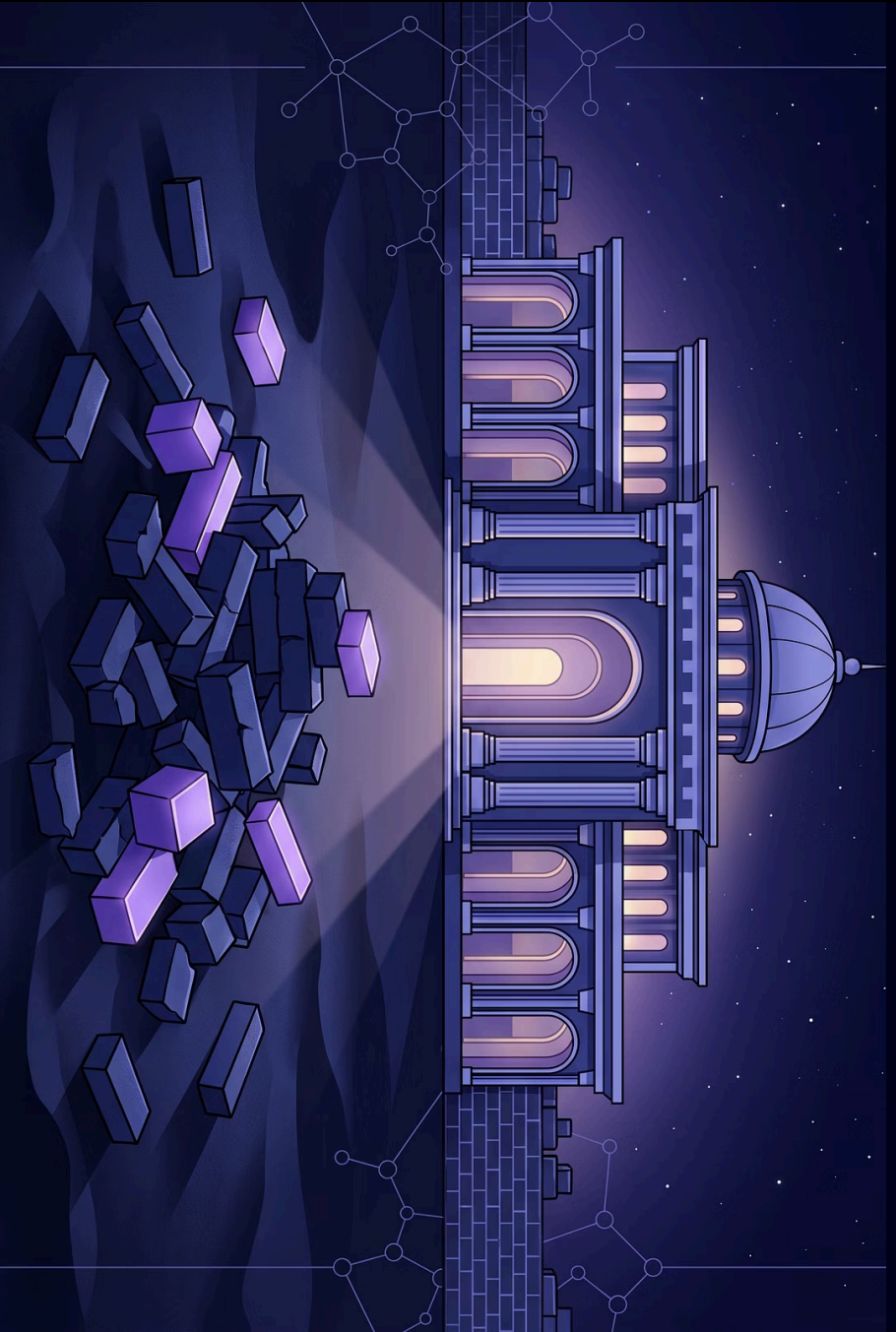
Akciğer kanseri ilacı olarak geliştirilen c-Met inhibitörleri, sikloheksan-1,3-dion iskeletinin sağladığı rijidite sayesinde yüksek etkinlik göstermiştir.

3

Dondurulmuş Şekil

İlacın şekli, hedef proteinin aktif bölgesine tam oturacak biçimde dondurulmuştur; entropi cezası minimize edilmiştir.





Hammadde ve Eser: Atomdan Sikloheksan'a

Altı karbon ve on iki hidrojen atomunun tek başlarına bir torba içinde rastgele bir yığın oluşturacağı açıktır; sandalye konformasyonu bu atomların hiçbirinde bağımsız olarak bulunmayan ortaya çıkan (emergent) bir özelliktir.

Atomların Sınırlılığı

Atomlarda "sandalye şekli", "biyolojik tanıma" veya "ilaç olma" özelliği yoktur; bu özellikler atomlar belirli bir geometri, açı ve mesafeyle konumlandırıldığında sonradan ortaya çıkar.

Mimar ve Tuğla Analojisi

Tıpkı tuğlaların kendi başına saray özelliği taşımaması, ancak bir mimarın planıyla saraya dönüşmesi gibi; karbon atomları da bir İlim ve İrade ile sikloheksanın hassas geometrisine dönüştürülmektedir.

> Görmeyen, duymayan, şuursuz atomların yaşamın inşası için gerekli olan 109.5°'lik açıyı ve sandalye konformasyonunu tercih etmeleri mümkün değildir. Bu geometrik nizam, atomlara hükmeden bir Kudret'in eseridir.

Sentez: Geometrik Zorunluluktan Biyolojik Hikmete

Sikloheksan konformasyonları, açısal–burulma–sterik gerginliklerin minimize edilmesi zorunluluğunun bir sonucu olarak sandalye formunda termodinamik sükûnete kavuşacak şekilde tasarlanmıştır.

Geometrik Temel

109.5° tetrahedral açı ve sandalye konformasyonu

Dinamik Denge

Entropi, hiperkonjugasyon ve dispersiyon kuvvetleriyle hassas yönetim

Biyolojik Yansıma

Steroidlerin rijiditesi, enzimatik kataliz ve ilaç tasarımında ön-organizasyon

Ontolojik Sonuç

Sünnetullah çerçevesinde sevk edilen atomların ince ayarlı nizamı

> Dinamik davranışlar entropi, hiperkonjugasyon ve dispersiyon kuvvetleriyle hassas biçimde yönetilmektedir; steroidlerin rijiditesi, enzimlerin konformasyonel katalizi ve ilaç tasarımındaki ön-organizasyon bu dengenin biyolojik yansımalarıdır. Sandalye konformasyonu termodinamik kararlılığı ve biyolojik işlevselliği aynı anda sağlayan optimum çözümdür; bu ince ayar, atomların kendiliğinden değil, kendilerine yüklenen yasalar (Sünnetullah) çerçevesinde sevk edildiklerinin göstergesidir.

Sanat Sanatkâr'ı gösterir; nizam, Nâzım'ı işaret eder.